

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-033870

(43)Date of publication of application : 03.02.1995

(51)Int.Cl.

C08G 65/32
A61K 47/24
C08G 77/388
C08L 71/02

(21)Application number : 05-201966

(71)Applicant : SAGAMI CHEM RES CENTER

(22)Date of filing : 23.07.1993

(72)Inventor : NAGASE YUTAKA
AOYANAGI TAKAO
AKIMOTO TOMOKO(54) POLYOXYETHYLENE COMPOUND HAVING HYDROXYSILYL GROUP ON
TERMINAL, BLOCK COPOLYMER HAVING QUATERNARY SALT ON TERMINAL AND
TRANSCUTANEOUS ABSORBEFACIENT

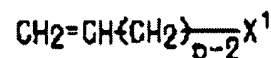
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject compound containing hydroxysilyl group having a specific structure on the terminal, exhibiting low toxicity and low stimulation to the skin and useful as a transcutaneous absorbefacient to promote the penetration and absorption of a fat-soluble and water-soluble agents through the skin.

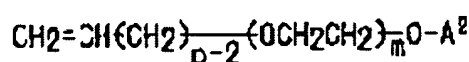
CONSTITUTION: This compound expressed by the formula V [A is alkyl or group of the formula (CH₂)_p-SiR¹R²OH] is produced by reacting (A) a polyoxyethylene compound of the formula III [A₂ is alkyl or group of the formula (CH₂)_{p-2}-CH=CH₂] having alkenyl group at the terminal and produced by reacting a polyoxyethylene compound of the formula I (A₁ is alkyl or H; average of (m) is real number of 3-100) with a strong base and reacting the product with an alkenyl compound of the formula II (X₁ is halogen; (p) is 2-6) with (B) a hydrosilane compound of the formula IV [R¹ and R² are 1-6C alkyl or phenyl; X₂ is halogen or alkoxy) in the presence of a catalyst and hydrolyzing the reaction product.



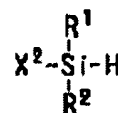
I



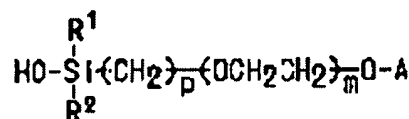
II



III



IV



V

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 11.07.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3414446

[Date of registration] 04.04.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-33870

(43) 公開日 平成7年(1995)2月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 G 65/32	N Q J			
A 6 1 K 47/24		E		
C 0 8 G 77/388	N U F			
C 0 8 L 71/02	L Q E			

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願平5-201966

(22) 出願日 平成5年(1993)7月23日

(71) 出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所

東京都千代田区丸の内1丁目11番1号

(72) 発明者 長瀬 裕

神奈川県相模原市南台1-9-2

(72) 発明者 青柳 隆夫

神奈川県相模原市南台1-9-2

(72) 発明者 秋元 倫子

神奈川県座間市相模が丘5-15-51

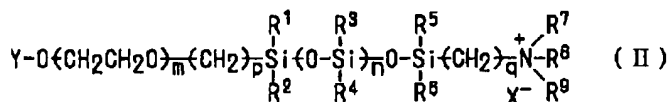
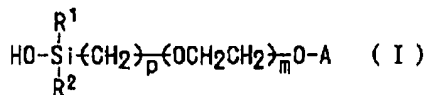
(54) 【発明の名称】 ヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレン化合物、四級塩を末端に有するブロック共重合体、および経皮吸収促進剤

(57) 【要約】 (修正有)

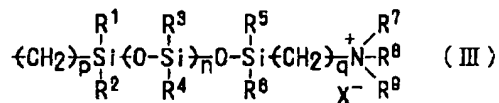
【目的】 良好な薬物の経皮吸収促進効果を有し、しかも皮膚への刺激性、毒性が低く、多くの薬物に有効な作用を示す経皮吸収促進剤を提供する。

【構成】 下記一般式 (I), (II) で表わされるヒ*

* ヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレン化合物、該化合物から誘導される四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンブロック共重合体、および該化合物からなる薬物の経皮吸収促進剤。



(式中、Aはアルキル基または $-(\text{CH}_2)_p-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{OH}$ で表わされる基、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ は炭素数1~6のアルキル基またはフェニル基、 $\text{R}^7 \sim \text{R}^9$ はアルキル基、置換アルキル基、フェニル基、 X^- は四級塩における対アニオン、Yはアルキル基または下記一般式 (III))。



で表わされる四級塩を末端に有するオルガノシロキサン鎖、pは2~6の整数、qは1~6の整数、重合度mおよびnの平均値は3~100の実数である。)

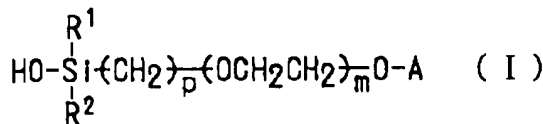
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I)

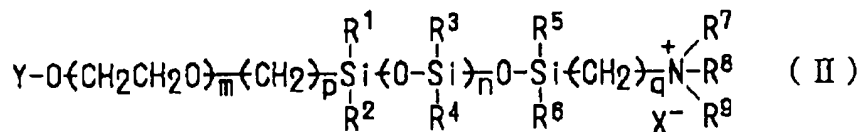
【化1】



* (式中、 R^1 および R^2 は同一もしくは異なってもよく炭素数 1～6 のアルキル基またはフェニル基、A はアルキル基または $-(\text{CH}_2)_p-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{OH}$ で表わされる基、p は 2～6 の整数、重合度 m の平均値は 3～100 の実数である。) で表されるヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレン化合物。

【請求項2】 下記一般式 (I I)

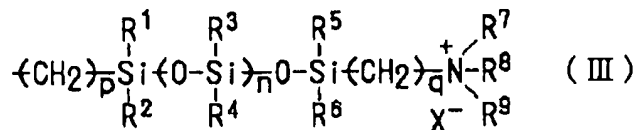
【化2】



(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ は同一もしくは異なってもよく炭素数 1～6 のアルキル基またはフェニル基、 $\text{R}^7 \sim \text{R}^9$ は同一もしくは異なってもよくアルキル基、置換アルキル基、フェニル基または $\text{R}^7 \sim \text{R}^9$ の 2 個もしくは 3 個が結合し※

※ている窒素原子と一体となって含窒素複素環を形成していてもよく、 X^- は四級塩における対アニオン、Y はアルキル基または下記一般式 (I I I)

【化3】

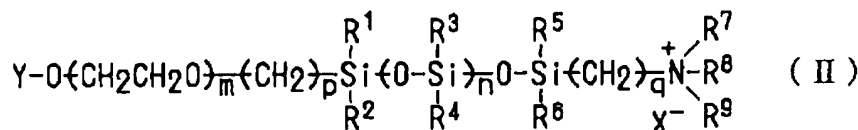


で表わされる四級塩を末端に有するオルガノシロキサン鎖、p は 2～6 の整数、q は 1～6 の整数、重合度 m および n の平均値は 3～100 の実数である。ただし、 R^3 および R^4 は繰り返し単位ごとに同一または任意に異なってもよい。) で表される四級塩を末端に有するポリオ★

★キシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体。

【請求項3】 下記一般式 (I I)

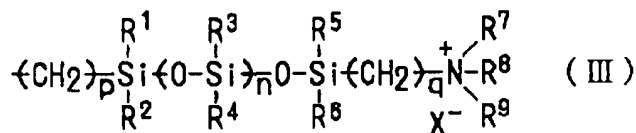
【化4】



(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ は同一もしくは異なってもよく炭素数 1～6 のアルキル基またはフェニル基、 $\text{R}^7 \sim \text{R}^9$ は同一もしくは異なってもよくアルキル基、置換アルキル基、フェニル基または $\text{R}^7 \sim \text{R}^9$ の 2 個もしくは 3 個が結合し☆

☆ている窒素原子と一体となって含窒素複素環を形成していてもよく、 X^- は四級塩における対アニオン、Y はアルキル基または下記一般式 (I I I)

【化5】



で表わされる四級塩を末端に有するオルガノシロキサン鎖、p は 2～6 の整数、q は 1～6 の整数、重合度 m および n の平均値は 3～100 の実数である。ただし、 R^3 および R^4 は繰り返し単位ごとに同一または任意に異なってもよい。) で表される四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体よりなる薬物の経皮吸収促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレン化合物、該化合物から誘導される四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体、および該共重合体よりなる薬物の皮膚を通しての透過、吸収を促進する経皮吸収促進剤としての用途に関する。

【0002】

【従来技術】 医薬をより効率よく目的部位に到達させ、副作用を抑える目的で、ドラッグデリバリーシステム

(DDS) についての研究が活発に行われている。この中で、近年、皮膚を薬物の適用部位とする経皮吸収システムが注目されている。このシステムの利点は、①肝臓での初回通過効果を受け得る、②薬物の皮膚透過速度がコントロールされ、持続的で一定な血中濃度を維持できる、③投与が食物や嘔吐に影響されない、④投与の調節が容易である、⑤目的部位の近傍に投与できる等の点にある。しかし、現状では、①投与量が比較的少量の薬物に限られる、②使用できる薬物に制限がある、③角質層の劣化や皮膚アレルギー反応を促進する可能性がある、④即効性が望めない等の短所がある。そこでこれらの点を改善するために、経皮吸収促進剤の併用が検討されている。

【0003】これまでに、ジメチルスルホキシド、1-ドデシル-2-ピロリドン、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、尿素等の使用が提案されている(嘉悦勲監修、ドラッグデリバリーシステム213~237頁、シーエムシー)。また、本発明者らは皮膚に対する毒性や刺激性の低い経皮吸収促進剤として、ベンザルコニウム塩を側鎖に有するポリマー(特開平1-131127)、ビリジニウム塩を側鎖に有するポリマー(特開昭64-52728)、N-メチルビリジニウム塩を片末端に有するポリオルガノシロキサン(特開平3-77891)、ビリジニウム塩またはアンモニウム塩を片末端に有するポリオルガノシロキサン(特開平4-173747)等の高分子化合物を提案してきた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、特に上記の促進剤のうちジメチルスルホキシド、1-ドデシル-2-ピロリドン、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、尿素等の低分子化合物は皮膚に対する毒性や刺激性がある点で実際の使用に際しては問題を含んでいた。一方、本発明者らが提案している上記の高分子化合物はいずれも良好な促進効果を有し、また高分子なるが故に皮膚内部に浸透せず低毒性、低刺激性を併せ持っている。特に、片末端にビリジニウム塩またはアンモニウム塩を*

*有するポリオルガノシロキサンは生体に対して不活性なポリシロキサン鎖からなるため極めて低毒性である。しかしながら、これら従来のポリシロキサン系促進剤は脂溶性薬物の経皮吸収においては極めて効果的であるが、水溶性薬物の場合には促進効果が半減し、促進剤として使用できる薬物が限られるという点で課題を残している。

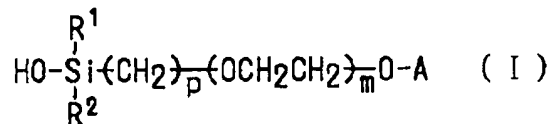
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記の問題点を解決するため、特に水溶性薬物にも効果的な促進効果を示す経皮吸収促進剤を得るため鋭意研究した結果、末端にヒドロキシシリル基を有する新規なポリオキシエチレン化合物が合成できること、およびそれから容易に誘導される四級塩を片末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体が、脂溶性薬物に限らず水溶性薬物に対しても極めて優れた経皮吸収促進作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は、下記一般式(I)

【0007】

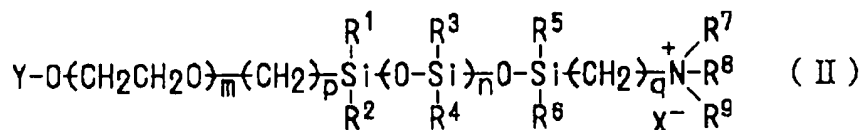
【化6】



【0008】(式中、R¹およびR²は同一もしくは異なってもよく炭素数1~6のアルキル基またはフェニル基、Aはアルキル基または-(CH₂)_n-SiR¹R²OHで表わされる基、pは2~6の整数、重合度mの平均値は3~100の実数である。)で表されるヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレン化合物、該化合物から誘導される下記一般式(II)

【0009】

【化7】



【0010】(式中、R¹~R⁶は同一もしくは異なってもよく炭素数1~6のアルキル基またはフェニル基、R⁷~R⁹は同一もしくは異なってもよくアルキル基、置換アルキル基、フェニル基またはR⁷~R⁹の2個もしくは3個が結合している窒素原子と一体となって含窒素複素

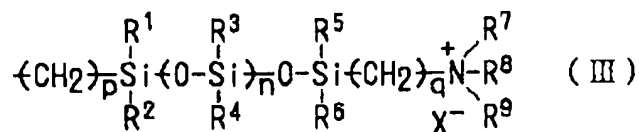
環を形成していてもよく、X⁻は四級塩における対アニオン、Yはアルキル基または下記一般式(III)

【0011】

【化8】

5

6



【0012】で表わされる四級塩を末端に有するオルガノシロキサン鎖、 p は2～6の整数、 q は1～6の整数、重合度 m および n の平均値は3～100の実数である。ただし、 R^3 および R^4 は繰り返し単位ごとに同一または任意に異なってもよい。)で表される四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンブロック共重合体、および該共重合体よりなる薬物の経皮吸収促進剤に関するものである。

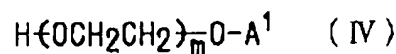
【0013】前記一般式(I)～(III)中 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ で表わされる置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、 t -ブチル基等のアルキル基またはフェニル基を例示することができる。ただし、本発明の前記一般式(I)で表わされる末端に四級塩を有するブロック共重合体を経皮吸収促進剤として用いる場合には、上記置換基がメチル基であるものが合成のし易さおよびポリシロキサン鎖の特性を生かす上で好ましい。また、前記一般式(I)および(III)中 X^- で表わされる四級塩における対アニオンとしては、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 等のハロゲンイオン、水酸イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、亜硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン等の鉱酸の共役塩基、カルボン酸イオン、スルホン酸イオン、ホスホン酸イオン等の有機*

*酸の共役塩基等を例示することができる。

【0014】前記一般式(I)で表わされる本発明のヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレンは、例えば、以下に示す方法により製造することができる。すなわち、下記一般式(IV)

【0015】

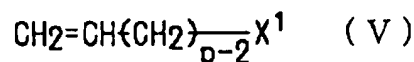
【化9】



【0016】(式中、 A^1 はアルキル基または水素原子、重合度 m の平均値は3～100の実数である。)で表わされる市販のポリオキシエチレン化合物を強塩基と反応させた後、下記一般式(V)

【0017】

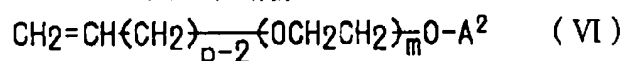
【化10】



【0018】(式中、 X^1 はハロゲン原子、 p は2～6の整数である。)で表わされるアルケニル化合物と反応させ、下記一般式(VI)

【0019】

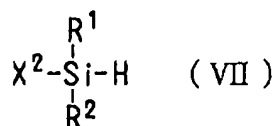
【化11】



【0020】(式中、 A^2 はアルキル基または $-(\text{CH}_2)_{p-2}-\text{CH}=\text{CH}_2$ で表わされる基、 p は2～6の整数、重合度 m の平均値は3～100の実数である。)で表わされる末端にアルケニル基を有するポリオキシエチレン化合物を合成し、さらに前記一般式(VI)で表わされるポリオキシエチレン化合物を、下記一般式(VII)

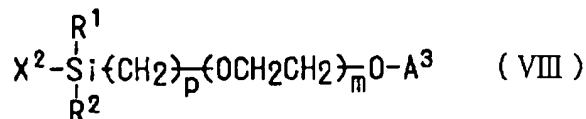
【0021】

【化12】



40

※



【0024】(式中、 R^1 および R^2 は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル

基、 X^2 はハロゲン原子または低級アルコキシ基、 A^3 はアルキル基または $-(\text{CH}_2)_p-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{X}^2$ で表わされる基、 p

は2~6の整数、重合度mの平均値は3~100の実数である。)で表わされる末端にシリル基を有するポリオキシエチレン化合物を合成し、得られたポリオキシエチレン化合物の末端シリル基上のハロゲン原子または低級アルコキシ基を加水分解することにより得られる。

【0025】上記の反応において用いる強塩基としては、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ピストリメチルシリルリチウムアミド等の有機リチウム化合物、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化合物、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、臭化フェニルマグネシウム等のグリニャール化合物等を例示することができる。これらの強塩基は通常原料の前記一般式(I V)で表されるポリオキシエチレン化合物の硫酸基に対してほぼ1当量用いる。反応温度は-80℃から室温までの比較的低温で行うことが副反応を抑える点で好ましい。また、本反応は、有機溶媒中で行うのが好ましくここで用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等が好適に用いられる。さらに、この反応はアルゴンや窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うのが望ましい。

【0026】また、前記一般式(V)で表わされるアルケニル化合物としては、ビニルクロリド、ビニルブロミド、アリルクロリド、アリルブロミド、アリルヨード、4-プロモブテン、5-プロモペンテン、6-プロモヘキセン等を例示できる。前記一般式(V I I)で表わされるヒドロシラン化合物としては、ジメチルクロロシラン、ジメチルメトキシシラン、ジメチルエトキシシラン、ジエチルクロロシラン、ジエチルメトキシシラン、ジプロピルエトキシシラン、ジイソプロピルエトキシシラン、ジブチルエトキシシラン、ジ-tert-ブチルエトキシシラン、ジペンチルエトキシシラン、ジヘキシルエトキシシラン、メチルプロピルメトキシシラン、メチルフェニルメトキシシラン、ジフェニルクロロシラン、ジフェニルメトキシシラン等を例示できる。

【0027】上記の製造方法において、前記一般式(V I)で表わされるアルケニル基を有するポリオキシエチレン化合物と前記一般式(V I I)で表わされるヒドロシラン化合物とを反応させ、前記一般式(V I I I)で表わされるポリオキシエチレン化合物を製造する際に用いるヒドロシリル化触媒としては、白金、白金炭素、塩化白金酸およびジシクロペンタジエニルプラチナムジクロリドなどの白金系触媒を用いるのが最も一般的であるが、その他にもパラジウムやロジウムを含む金属錯体が使用可能である。例えば、 $(Ph_3P)_4Pd$, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, $(PhCN)_2PdCl_2$, $(Ph_3P)_3RhCl$, $(Ph_2PH)_2RhCl$, $(Ph_3P)_2(CO)RhCl$, $[(C_2H_5)_3P]_2(CO)RhCl$ などを触媒とし

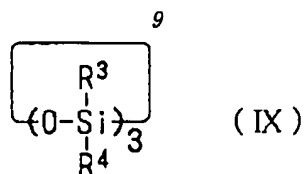
て用いることができる。用いる触媒の量は、前記一般式(V I)で表わされる化合物のアルケニル基に対して通常1/100~1/1000当量程度で充分である。またこの反応を完結させるためには、前記一般式(V I I)で表わされる化合物が前記一般式(V I)で表わされる化合物のアルケニル基に対して等モル以上になるように混合する必要がある。この反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、アセトン、トリクロロエチレン、四塩化炭素、テトラヒドロフランなどを用いることができる。反応温度は通常40℃~100℃の温度範囲で行い、またアルゴンや窒素等の不活性気体雰囲気下で行うのが好ましい。

【0028】前記一般式(V I I I)で表わされるポリオキシエチレン化合物から本発明の前記一般式(I)で表わされるポリオキシエチレン化合物へ誘導する際に行なう加水分解反応は、通常塩基性または酸性物質の存在下で行なうことにより反応が円滑に進行する。ここで用いる塩基性または酸性物質としては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性物質または塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、硫酸カルシウム、硝酸カルシウム、硫酸マグネシウム等の酸性物質が好適に用いられる。特に、上記の塩基性または酸性物質のうち弱塩基性または弱酸性物質を用いる方が好ましい。これらの塩基性または酸性物質は前記一般式(V I I I)で表わされる化合物に対して0.1~5.0当量の範囲で用いることが好ましい。また、この反応は水存在下で行なうことが必須であるが、メタノール、エタノール、プロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の水に可溶な有機溶媒を併用することにより反応が好適に進行する。反応温度は通常室温付近で充分であるが、温度が高いと目的物であるシラノールの2量体であるジシロキサン化合物が副生成物として得られることがある。また、この2量化反応が進行し易い場合には、副生成物の生成量を最小限に抑えるため、反応温度を-100℃から室温の範囲でコントロールする必要がある。

【0029】一方、このようにして得られる前記一般式(I)で表わされる化合物から本発明の前記一般式(I I)で表わされる末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体を製造するには、例えば、以下に示す方法が適用できる。すなわち、前記一般式(I)で表わされるヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレン化合物を強塩基と反応させてシラノレートアニオンを形成させた後、下記一般式(I X)

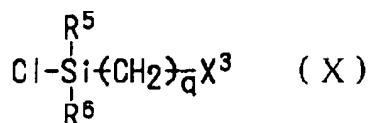
【0030】

【化14】

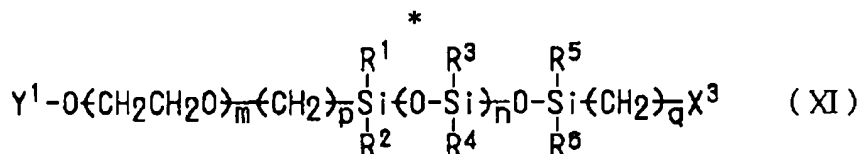


【0031】（式中、 R^3 および R^4 は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基である。）で表されるシクロトリシロキサン化合物と反応させ、さらに下記一般式（X）

【化15】



10

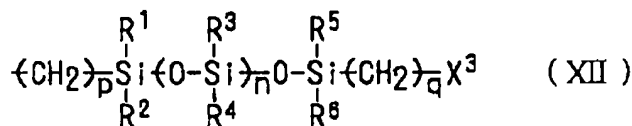


【0033】（式中、 $R^1 \sim R^6$ は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基、 X^3 はハロゲン原子、 Y^1 はアルキル基または下記一般式※

※（XII）

【0034】

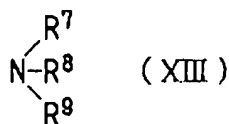
【化17】



【0035】で表わされるハロアルキル基を末端に有するオルガノシロキサン鎖、 p は2～6の整数、 q は1～6の整数、重合度 m および n の平均値は3～100の実数である。ただし、 R^3 および R^4 は繰り返し単位ごとに同一または任意に異なってもよい。）で表されるハロアルキル基を末端に有するポリオキシエチレン／ポリオルガノシロキサンプロック共重合体を合成し、さらに得られた共重合体と、下記一般式（XIII）

【0036】

【化18】



【0037】（式中、 $R^7 \sim R^9$ は同一もしくは異なってもよくアルキル基、置換アルキル基、フェニル基または $R^7 \sim R^9$ の2個もしくは3個が結合している窒素原子と一体となって含窒素複素環を形成していてもよい。）で表わされる化合物とを混合し四級化反応を行なうことにより、前記一般式（I）で表わされる四級塩を片末端に有するポリオキシエチレン／ポリオルガノシロキサン

*（式中、 R^5 および R^6 は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基、 X^3 はハロゲン原子、 q は1～6の整数である。）で表されるクロロシラン化合物を用いて反応を停止させることにより、下記一般式（XI）

【0032】

【化16】

ブロック共重合体のうち X^- がハロゲンイオンであるものを製造できる。また、 X^- がハロゲンイオン以外のものについては、こうして得られた前記一般式（I）で表わされる共重合体の対アニオンであるハロゲンイオンを対応する鉱酸または有機酸等の共役塩基とイオン交換させることにより容易に得られる。

【0038】上記の反応において用いる強塩基としては、メチルリチウム、 n -ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、 t -ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ビストリメチルシリルリチウムアミド等の有機リチウム化合物、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、臭化フェニルマグネシウム等のグリニャール化合物等を例示することができる。これらの強塩基は通常原料の前記一般式（I）で表されるポリオキシエチレン化合物のヒドロキシシリル基に対してほぼ1当量用いる。反応温度は-80℃から室温までの比較的低温で行うことが副反応を抑える点で好ましい。また、本反応は、有機溶媒中で行うのが好ましくここで用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等が好適に用いられる。さら

に、この反応はアルゴンや窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うのが望ましい。

【0039】ポリシロキサン骨格を形成するためのモノマーとなる前記一般式(I X)で表されるシクロトリシロキサン化合物としては、ヘキサメチルシクロトリシロキサン、ヘキサエチルシクロトリシロキサン、ヘキサプロピルシクロトリシロキサン、ヘキサイソプロピルシクロトリシロキサン、ヘキサブチルトリシロキサン、ヘキサペンチルシクロトリシロキサン、ヘキサヘキシルシクロトリシロキサン、ヘキサフェニルシクロトリシロキサン、1, 3, 5-トリメチル-1, 3, 5-トリエチルシクロトリシロキサン、1, 3, 5-トリメチル-1, 3, 5-トリ-*t*-ブチルシクロトリシロキサン、1, 3, 5-トリメチル-1, 3, 5-トリプロピルシクロトリシロキサン、1, 3, 5-トリメチル-1, 3, 5-トリフェニルシクロトリシロキサン等を例示することができる。また、これらのシクロシロキサン化合物はこの反応に際して2種類以上の混合物を用いてもよい。

【0040】停止剤として用いる前記一般式(X)で表されるクロロシラン化合物としては、クロロメチルジメチルクロロシラン、プロモメチルジメチルクロロシラン、ヨードメチルジメチルクロロシラン、2-クロロエチルジメチルクロロシラン、3-クロロプロピルジメチルクロロシラン、3-ヨードプロピルジメチルクロロシラン、4-クロロブチルジメチルクロロシラン、5-クロロペンチルジメチルクロロシラン、6-クロロヘキシルジメチルクロロシラン、3-クロロプロピルジエチルクロロシラン、3-プロモプロピルジブチルクロロシラン、3-クロロプロピルジヘキシルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルエチルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルプロピルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルイソプロピルクロロシラン、3-クロロプロピルメチル-*t*-ブチルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルブチルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルフェニルクロロシラン、3-クロロプロピルジフェニルクロロシラン等を例示することができる。

【0041】以上述べた製造方法において、前記一般式(I X)で表されるシクロトリシロキサン化合物の量を調整することにより、前記一般式(X I)で表わされるハロアルキル基を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体、および本発明の前記一般式(I I)で表わされる四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体の重合度 n をコントロールすることができる。ただし、この場合、前記一般式(I I)および(X I)で表わされる共重合体は、それぞれ重合度 n が異なるポリオルガノシロキサンの混合物となるので、実測される重合度は平均値(実数)として表わされる。また、

この重合度 n の平均値を3以上とするためには、前記一般式(I X)で表わされるシクロトリシロキサン化合物の量を開始剤として使用するシラノレートアニオンに対して少なくとも1当量以上用いることが必要である。

【0042】また、前記一般式(X I)で表わされる共重合体から本発明の前記一般式(I I)で表わされる共重合体へ誘導するための四級化反応に際しては、溶媒を用いる方が好ましく、溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等を例示できる。反応は0℃~100℃、好ましくは20~80℃の範囲で円滑に進行する。なお、原料となる前記一般式(X I)で表わされる共重合体中X³で表わされる末端のハロゲン原子が塩素の場合には、この四級化反応が進行しにくいいため、臭化ナトリウムまたはヨウ化ナトリウム等を用いた通常のハロゲン交換反応により臭素またはヨウ素に置換した後に四級化を行なうことが望ましい。

【0043】この四級化反応の際に用いられる前記一般式(X I I I)で表わされる化合物としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、トリイソブチルアミン、トリペンチルアミン、トリヘキシルアミン、ジメチルエチルアミン、ジメチルプロピルアミン、ジメチルイソプロピルアミン、ジメチルブチルアミン、ジメチルヘキシルアミン、メチルジエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジプロピルアニリン、N, N-ジブチルアニリン、N, N-ジペンチルアニリン、N, N-ジヘキシルアニリン、N-メチル-N-エチルアニリン、N-メチル-N-プロピルアニリン、N-メチル-N-ブチルアニリン、N-メチル-N-ヘキシルアニリン、N, N-ジメチル-2-ナフチルアミン、N, N-ジメチルベンジルアミン、N, N-ジエチルベンジルアミン、N, N-ジメチルエタノールアミン、1-メチルピロリジン、1-メチル-3-ピロリジノール、1-メチル-3-ピロリジンエタノール、1-メチルピペリジン、1-メチル-2-ピペリジンエタノール、4-メチルモルフォリン、3-メチルチアゾール、1-メチルインドール、ピリジン、 α -ピコリン、 β -ピコリン、 γ -ピコリン、3, 5-ジメチルピリジン、2, 4-ジメチルピリジン、2, 6-ジメチルピリジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、4-エチルピリジン、4-プロピルピリジン、4-イソプロピルピリジン、4-ブチルピリジン、4-*t*-ブチルピリジン、4-ペンチルピリジン、4-ヘキシルピリジン、2-メチル-4-*t*-ブチルピリジン、4-メチル-2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン、2-フェニルピリジン、3-フェニルピリジン、4-フェニル

13

ピリジン、4-メチル-2-フェニルピリジン、5-メチル-2-フェニルピリジン、4-メチル-2, 6-ジフェニルピリジン等を例示できる。

【0044】以上述べた製造方法により得られる本発明の前記一般式(I I)で表わされる四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体は極性基として四級塩を、その他の親水性基としてポリオキシエチレン鎖を、また疎水性基としてポリオルガノシロキサン鎖を併せ持つ化合物であるので界面活性剤としての性質を有している。したがって、本発明の薬物の経皮吸収促進剤としての用途の他にも、洗剤、殺菌剤、防腐剤、化粧品等への応用も可能である。また、これを薬物の経皮吸収促進剤として用いる場合、その平均重合度が促進効果に大きく影響し、高い促進効果を発現させるためには用いる薬物によっても異なるが、前記一般式(I I)中mおよびnで表わされる重合度の平均値が3~100の範囲にあることが望ましく、さらには5~50の範囲にあることがより好ましい。

【0045】本発明の前記一般式(I I)で表わされる四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体よりなる薬物の経皮吸収促進剤は、投与すべき薬物と共に、水、アルコール等の溶剤に溶解したチンキ剤、あるいは軟膏、クリーム基剤中に混合させた軟膏、クリーム剤、さらにはポリマーフィルム中あるいは粘着剤中に混入したテープ製剤等の任意の形態で使用することができる。本発明の経皮吸収促進剤の含有量は、その使用形態により異なるが、一般に0.1重量%~50重量%、好ましくは1重量%~20重量%であり、少ない場合には吸収促進効果が小さくなり、多い場合には皮膚刺激性などの副作用が著しくなると共にかえって薬物の放出が抑制される場合も生じる。

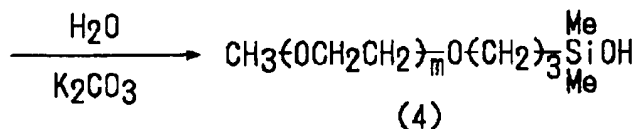
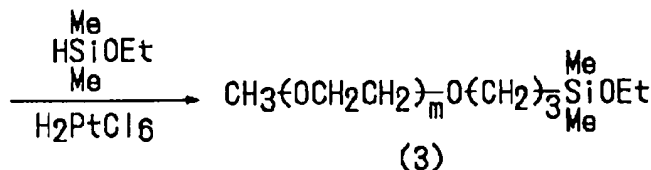
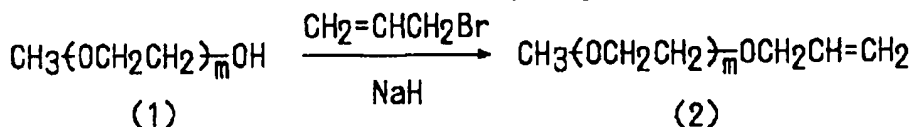
【0046】本発明において用いられる薬物は、人間用あるいは動物用いずれの薬物であってもよく、例えば消炎鎮痛剤としては、アセトアミノフェノン、アスピリン、サリチル酸メチル、サリチル酸コリン、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンファー、メフェナム酸、フルフェナム酸、アンチピリン、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、フェノプロフェン、フェンブプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、フェンチアザック、トルメチン、スプロフェン、ベンザダック、ブフェキサマック、ピロキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェゾン、ペンタゾジン、メピリゾールなど；ステロイド系消炎剤としては、ヒドロコチゾン、プレドニゾン、デキサメサゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、フルドロコチゾンアセテートなど；抗ヒスタミン剤ないし抗アレルギー剤としてはクロルフェニラミン、グリチルリチン酸、ジフェンヒドラミン、ペリ

14

アクチンなど；局所麻酔剤としてはベンゾカイン、プロカイン、ジブカイン、リドカインなど；抗菌剤等としては、クロルテトラサイクリンなどのテトラサイクリン類、アンピシリンなどのペニシリン類、セファロチンなどのセファロスポリン類、カナマイシンなどのアミノグリコシド類、エリスロマイシンなどのマクロライド類、クロラムフェニコール、ヨード化合物、ニトロフラントイン、ナイスチン、アンホテリシン、フラジオマイシン、スルホンアミド類、ピロールニトリン、クロトリマゾール、ニトロフラゾンなど；抗高血圧剤としてはクロニジン、 α -メチルドーパ、レセルピン、シロシゴピン、レシナミン、シンナリジン、ヒドラジン、ブラゾシンなど；降圧利尿剤としてはテオフィリン、トリクロロメチアジド、フロセミド、トリバミド、メチクロチアジド、ベンフルジド、ハイドロサイアザイド、スピロノラクトン、メトラゾンなど；強心剤としてはジギタリス、ユビデカレノン、ドバミンなど；冠血管拡張剤としてはニトログリセリン、イソソルビトールジナイトレート、エリスリトールテトラナイトレート、ベンタエリスリトールテトラナイトレート、ジピリダモール、ジラゼブ、トラピジル、トリメタジジンなど；血管収縮剤としてはジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴトキシンなど； β -ブロッカーないし抗不整脈治療剤としてはピンドール、塩酸プロプラノロールなど；カルシウム拮抗剤としてはジルチアゼム、ニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミル、ベンシ克蘭、ジラゼブなど；抗てんかん剤としてはニトラゼパム、メプロバメート、フェニトインなど；抗めまい剤としてはイソプレナリン、ベタヒスチン、スコボラミンなど；精神安定剤としてはジアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパム、フルフェナジンなど；催眠鎮静剤としてはフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタールなど；筋弛緩剤としてはトリペリゾン、バクロフェン、タントロレンナトリウム、シクロベンザピリンなど；自律神経用剤としてはアトロピン、レボドパなど；呼吸器官用剤としてはコデイン、エフェドリン、イソプロテレノール、デキストロメトルファン、オレシプレナリン、イブラトロピウムブロミド、クロモグリク酸など；ホルモン剤ないし抗ホルモン剤としてはコルチコトロピン、オキシトシン、バソプレシン、テストステロン、プロゲステロン、エストラジオール、唾液腺ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎ホルモン、カリクレイン、インシュリン、オキシンドロンなど；ビタミン剤としてはビタミンA、B、C、D、E、Kおよびそれらの誘導体、カルシフェロール類、メコバラミンなど；抗腫瘍剤としては5-フルオロウラシルおよびその誘導体、アドリアマイシン、クレスチン、ピシバニール、アンシタピン、シタラピンなど；酵素類としてはウロキナーゼなど；漢方薬ないし生薬エキスとしては、甘草、アロエ、紫根など；抗潰瘍剤としてはアラントイン、アルジオキサ、アルクロキサなど；その他ブ

ロスタグランジン類、糖尿病治療剤などを挙げることができる。これらの薬物は必要に応じて、二種以上を併用することもできる。

【0047】本発明の経皮吸収促進剤を含有する薬物の製剤は、人体の各部位の皮膚、粘膜（口腔、鼻腔、直腸、膣）に目的に応じて必要量を塗布し適用する事ができる。例えば、外傷、皮膚潰瘍、筋肉痛、関節炎等に対する局所的治療のためであれば、直接患部ないしその付近に、また体内の器官等に対する全身の治療のためであれば、薬物吸収されやすい部位（例：角質の発達していない部位）に適用するのが好ましい。なお、化粧用として使用する場合は、上記製剤をそのままあるいは上記薬物から選択したものないし公知の化粧成分を配合したものを、皮膚の洗浄、パック、日焼けや肌荒れの対策、モイスチャライジングなどの目的で使用する事ができ*



【0051】アルゴン雰囲気下、油性の水素化ナトリウム 30 6.4g (160mmol) をヘキサンで洗浄後、予め脱水した市販の片末端にメトキシ基を有するポリオキシエチレン (1) (平均分子量 750、平均重合度 17.0) 100.0g (130mmol) を含むテトラヒドロフラン溶液 500ml を加えた。6時間還流した後、16.1gのアリルブロミド (160mmol) を加え、さらに12時間還流した。溶媒を溜去後、300mlのエーテルを加えた。析出塩をろ別後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒溜去後、80℃で24時間減圧乾燥して末端にメトキシ基およびアリル基を有するポリオキシエチレン (2) を白色固体として93.5g得た。(収率88.8%)なお、その構造は¹H-NMRスペクトルおよびIRスペクトルにより確認した。¹H-NMRから算出した平均重合度パーmは16.8であった。

【0052】¹H-NMR, δ, (CD₃OD, ppm); 3.38(3H, s, C''H''₃O-), 3.67(4mH, m, (C''H''₂C''H''₂O)_n), 4.03(2H, m, -C''H''₂CH=CH₂), 5.30(2H, m, -CH₂CH=C''H''₂), 5.95(1H, m, -CH₂C''H''=CH₂) IR, ν, (neat, cm⁻¹); 2880, 1720, 1460, 1360, 111

*る。

【0048】以下、本発明を参考例、実施例および比較例によりさらに詳細に説明する。ただし、本発明がこれらに限定されるものではないことはもちろんである。なお、以下に示す反応式および文中、D₃はヘキサメチルシクロトリシロキサンを表わす。また、以下の¹H-NMRスペクトルデータ中、“H”で表わされる記号はそのケミカルシフトに帰属されるプロトンを示すものとする。

【0049】

【実施例】

実施例1 ヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレンの合成1

【0050】

【化19】

0, 940, 840

【0053】80.0g (98.6mmol) の (2) (パーm=16.8) を500mlのテトラヒドロフランに溶かし、この溶液にジメチルエトキシシラン16.1ml (117mmol) と塩化白金酸0.3mlを加え、アルゴン雰囲気下、8時間還流させた。溶媒および過剰のジメチルエトキシシランを溜去後、600mlの水を加えて溶解させ、0℃で攪拌下、33.7g (244mmol) の炭酸カリウムの500ml水溶液をゆっくり滴下した。室温下で12時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒溜去後、80℃で24時間減圧乾燥して片末端にヒドロキシシリル基を有するポリオキシエチレン (4) を白色固体として40.5g得た。(収率44.9%)なお、その構造は¹H-NMRスペクトルおよびIRスペクトルにより確認した。¹H-NMRから算出した平均重合度パーmは16.9であった。

【0054】¹H-NMR, δ, (CD₃OD, ppm); 0.05(6H, s, Si-C''H''₃), 0.50(2H, m, -C''H''₂Si(CH₃)₂OH), 1.53(2H, m, -CH₂C''H''₂CH₂Si-), 3.30(3H, s, C''H''₃O-), 3.60((4m+2)H, m, (C''H''₂C''H''₂O)_nC''H''₂-)

17

18

IR, ν , (neat, cm^{-1}); 3480(SiOH), 2880, 1460, 135

* 合体の合成 1~3

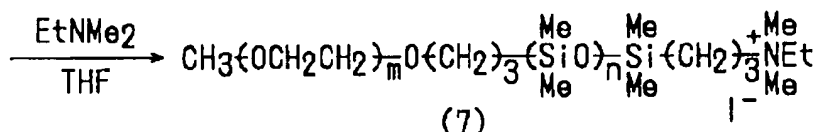
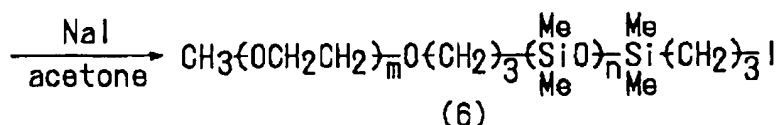
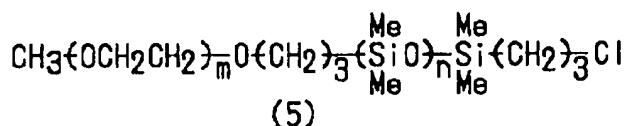
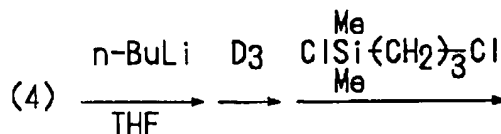
0, 1300, 1250, 1100, 940, 880, 840, 680

【0056】

【0055】実施例2~4 四級塩を末端に有するポリ

【化20】

オキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重*



【0057】アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフランに実施例1で合成した(4) (バー $m=16.8$)を表1記載の量だけ溶かし、この溶液に等モルの n -ブチルリチウムヘキサン溶液(1.6mol/l)を0℃で加え、1時間攪拌した。さらに、表1記載の量の D_3 のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温下、12時間攪拌した。さらに、(4)に対して1.5当量の3-クロロプロピルジメチルクロロシランを加え3時間攪拌した。溶媒溜去後、水を加えエーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒溜去し、150℃で3時間真空乾燥したところ、表1記載の量の片末端にクロロプロピル基を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサ※

表1

実施例 番号	(4)の量 (g)	n -ブチルリチウムの量 (ml)	D_3 の量 (g)	(5)の収量 (g)	平均重合度 $\bar{n}-m$	平均重合度 $\bar{n}-n$
2	4.0	3.9	2.6	4.7	16.9	10.9
3	4.0	3.9	4.3	5.8	16.9	15.2
4	7.0	4.9	12.2	17.0	16.9	24.2

【0060】表2記載の量の(5) (バー $m=16.9$)およびヨウ化ナトリウムをアセトンに溶解し、48時間還流させた。溶媒溜去後、水を加えエーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒溜去し、12時間真空乾燥したところ、表2記載の量の片末端にヨードプロピル基を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体(6)を淡黄色粘性固体として得た。なお、その構造は $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

※ンプロック共重合体(5)を淡黄色粘性固体として得た。なお、その構造は $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにより確認した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから得られたポリオキシエチレンおよびポリオルガノシロキサンの平均重合度は表1記載のとおりであった。

【0058】 $^1\text{H-NMR}$, δ , (CDCl_3 , ppm); 0.05((6 n +6)H, s, Si-C $^{\text{H}}$), 0.60(4H, m, -Si(CH $_3$) $_2$ C $^{\text{H}}$), 1.80(4H, m, -CH $_2$ C $^{\text{H}}$ CH $_2$ Si-), 3.38(5H, m, C $^{\text{H}}$ O-と-C $^{\text{H}}$ Cl), 3.60((4 m +2)H, m, (C $^{\text{H}}$) $_2$ C $^{\text{H}}$ O), C $^{\text{H}}$)-

【0059】

【表1】

により確認した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから得られたポリオキシエチレンおよびポリオルガノシロキサンの平均重合度は表2記載のとおりであった。

【0061】 $^1\text{H-NMR}$, δ , (CDCl_3 , ppm); 0.05((6 n +6)H, s, Si-C $^{\text{H}}$), 0.63(4H, m, -Si(CH $_3$) $_2$ C $^{\text{H}}$), 1.33(4H, m, -CH $_2$ C $^{\text{H}}$ CH $_2$ Si-), 3.20(2H, t, C $^{\text{H}}$), 3.40(3H, s, C $^{\text{H}}$ O-), 3.65((4 m +2)H, m, (C $^{\text{H}}$) $_2$ C $^{\text{H}}$ O), C $^{\text{H}}$)-

【0062】

* * 【表2】

表 2

実施例 番号	(5)の量 (g)	酸化ナトリウムの量 (g)	(6)の収量 (g)	平均重合度 \bar{M}_n	平均重合度 \bar{M}_w
2	2.5	1.2	2.4	16.9	11.8
3	2.5	1.0	2.3	16.9	16.8
4	17.0	4.6	15.7	16.9	27.0

【0063】表3記載の量の、(6) (バー $m=16$.
9) およびN, N-ジメチルエチルアミンをテトラヒドロフランに溶かし、12時間還流させた。過剰のN, N-ジメチルエチルアミンと溶媒を溜去後、12時間真空乾燥したところ、表3記載の量の片末端にアンモニウム塩を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンブロック共重合体(7)を淡黄色粘性固体として得た。なお、その構造は¹H-NMRおよびIRスペクトルにより確認した。¹H-NMRスペクトルから得られたポリオキシエチレンおよびポリオルガノシロキサン

※平均重合度は表3記載のとおりであった。

【0064】¹H-NMR, δ, (CDCl₃, ppm); 0.05((6n+6) H, s, Si-C''H₃), 0.65(4H, m, -Si(CH₃)₂C''H₂-), 1.40(7H, m, -CH₂C''H₂CH₂Si-とNCH₂C''H₃), 3.65((4m+15) H, m, C''H₃0-と(C''H₂C''H₂0)_nC''H₂-と-C''H₂N(C''H₃)₂C''H₂-)
IR, ν, (neat, cm⁻¹); 2980, 2900, 1740, 1460, 1420, 1360, 1260, 1100, 1030, 880, 710

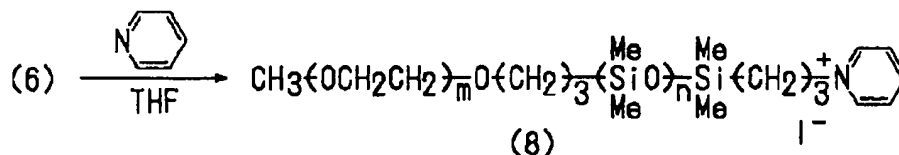
【0065】

【表 3】

表 3

実施例 番号	(6)の量 (g)	N,N-ジメチルエチル アミンの量(ml)	(7)の収量 (g)	平均重合度 \bar{M}_n	平均重合度 \bar{M}_w
2	5.0	2.1	5.4	16.9	9.2
3	1.3	0.4	1.3	16.9	16.8
4	14.0	2.5	1.3	16.9	21.5

【0066】実施例5 四級塩を末端に有するポリオキ 30★【0067】
シエチレン／ポリジメチルシロキサンブロック共重合体 【化21】
の合成4 ★



【0068】実施例3において合成した(6) (ポリオキシエチレンおよびポリオルガノシロキサン)の平均重合度(40)がそれぞれ $\overline{m}=16.9$ 、 $\overline{n}=16.8$)
1.0g (0.5mmol) のテトラヒドロフラン15ml 溶液に3ml のピリジン(37.3mmol)を加え、12時間還流させた。過剰のピリジンを溜去後、12時間真空乾燥したところ、1.0g の片末端にピリジニウム塩を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体(8)を黄色粘性固体として得た。(収率96.0%、ポリオキシエチレンおよびポリオルガノシロキサンの平均重合度がそれぞれ $\overline{m}=16.9$ 、 $\overline{n}=13.7$)なお、その構造は1H- 50

NMRおよびIRスペクトルにより確認した。

[0069] $^1\text{H-NMR}$, δ , (CDCl_3 , ppm); 0.05((6n+6) H, s, $\text{Si-C}^*\text{H}^*_2$), 0.60(4H, m, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}^*\text{H}^*_2-$), 1.72(4H, m, $-\text{CH}_2\text{C}^*\text{H}^*_2\text{CH}_2\text{Si}-$), 3.65((4m+5)H, m, C^*H^*_3 0-と $(\text{C}^*\text{H}^*_2\text{C}^*\text{H}^*_2\text{O})_n\text{C}^*\text{H}^*_2$), 4.93($\text{C}^*\text{H}^*_2\text{N}$), 8.17, 8.56, 9.32(5H, m, pyridine)

IR, ν , (neat, cm^{-1}); 2950, 2870, 1630, 1480, 1440, 1350, 1260, 1100~1000, 800

【0070】実施例6 ヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレンの合成2

実施例 1 と同様、アルゴン雰囲気下、油性の水素化ナトリウム 10.0 g (250 mmol) をヘキサンで洗

21

浄後、予め脱水した市販の片末端にメトキシ基を有するポリオキシエチレン(1)(平均分子量350、平均重合度8.0)80.0g(228mmol)を含むテトラヒドロフラン溶液500mlを加えた。6時間還流した後、30.4gのアリルブロミド(251mmol)を加え、さらに12時間還流した。溶媒を溜去後、300mlのエーテルを加えた。析出塩をろ別後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒溜去後、80℃で24時間減圧乾燥して末端にメトキシ基およびアリル基を有するポリオキシエチレン(2)を透明液体として84.6g得た。(収率95.1%)なお、その構造は¹H-NMRおよびIRスペクトルにより確認した。¹H-NMRから算出した平均重合度 \bar{P}_n は8.2であった。IRスペクトルは実施例1と同一であった。

【0071】¹H-NMR, δ , (CDCl₃, ppm); 3.48(3H, s, C"H"3O-), 3.70(4mH, m, (C"H"2C"H"2O)n), 4.05(2H, m, -C"H"2CH=CH2), 5.24(2H, m, -CH2CH=C"H"2), 5.95(1H, m, -CH2C"H"=CH2)

【0072】80.0g(188mmol)の(2)($\bar{P}_n=8.2$)を500mlのテトラヒドロフランに溶かし、ジメチルエトキシシラン23.5g(225mmol)と塩化白金酸0.2mlを加え、アルゴン雰囲気下、8時間還流させた。溶媒および過剰のジメチルエトキシシランを溜去後、800mlの水と200mlのメタノールを加えて溶解させ、0℃で攪拌下、31.0g(225mmol)の炭酸カリウムの200ml水溶液をゆっくり滴下した。室温下で12時間攪拌した後、メタノールを溜去し、エーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒溜去後、80℃で24時間減圧乾燥して片末端にヒドキシシリル基を有するポリオキシエチレン(4)を透明液体として79.0g得た。

(収率90.2%)なお、その構造は¹H-NMRおよびIRスペクトルにより確認した。¹H-NMRから算*

表4

実施例 番号	(4)の量 (g)	n-ブチルリチウムの量 (ml)	D3の量 (g)	(5)の収量 (g)	平均重合度 \bar{P}_n	平均重合度 \bar{P}_n
7	6.0	7.5	8.0	12.4	8.4	7.0
8	10.0	12.5	22.2	27.6	8.4	15.2
9	6.0	7.5	18.7	23.3	8.4	19.5

【0077】表5記載の量の(5)($\bar{P}_n=8.4$)およびヨウ化ナトリウムをアセトンに溶解し、48時間還流させた。溶媒溜去後、水を加えエーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒溜去し、12時間真空乾燥したところ、表5記載の量の片末端にヨードプロピル基を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体(6)を淡黄色液体として得た。なお、その構造は¹H-NMRにより確認した。¹

50

22

*出した平均重合度 \bar{P}_n は8.4であった。IRスペクトルは実施例1と同一であった。

【0073】¹H-NMR, δ , (CDCl₃, ppm); 0.05(6H, s, Si-C"H"3), 0.55(2H, m, -C"H"2Si(CH3)2OH), 1.58(2H, m, -CH2C"H"2CH2Si-), 3.40(3H, s, C"H"3O-), 3.65((4m+2)H, m, (C"H"2C"H"2O)nC"H"2-)

【0074】実施例7~9 四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体の合成5~7

10 アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフランに、実施例6で合成した片末端にヒドキシシリル基を有するポリオキシエチレン(4)($\bar{P}_n=8.4$)を表4記載の量だけ溶かし、この溶液に等モルのn-ブチルリチウムヘキサノール溶液(1.6mol/l)を0℃に加え、1時間攪拌した。さらに、表4記載の量のD3のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温下、12時間攪拌した。さらに、ポリオキシエチレンに対して1.5当量の3-クロロプロピルジメチルクロシランを加え3時間攪拌した。溶媒溜去後、水を加えエーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒溜去し、12時間真空乾燥したところ、表4記載の量の片末端にクロロプロピル基を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体(5)を淡黄色液体として得た。なお、その構造は¹H-NMRにより確認した。¹H-NMRスペクトルから得られた共重合体およびポリオルガノシロキサンの平均重合度は表4記載のとおりであった。

【0075】¹H-NMR, δ , (CDCl₃, ppm); 0.05((6n+6)H, s, Si-C"H"3), 0.58(4H, m, -Si(CH3)2C"H"2-), 1.70(4H, m, -CH2C"H"2CH2Si-), 3.36(5H, s, C"H"3O-と-C"H"2Cl), 3.62((4m+2)H, m, (C"H"2C"H"2O)nC"H"2-)

【0076】

【表4】

H-NMRスペクトルから得られた共重合体の平均重合度は表5記載のとおりであった。

【0078】¹H-NMR, δ , (CDCl₃, ppm); 0.05((6n+6)H, s, Si-C"H"3), 0.58(4H, m, -Si(CH3)2C"H"2-), 1.71(4H, m, -CH2C"H"2CH2Si-), 3.18(2H, t, -C"H"2I), 3.40(3H, s, C"H"3O-), 3.63((4m+2)H, m, (C"H"2C"H"2O)nC"H"2-)

【0079】

【表5】

表5

実施例 番号	(5)の量 (g)	3,7-ジメチル- シロキサン (g)	(6)の収量 (g)	平均重合度 \bar{M}_n	平均重合度 \bar{M}_w
7	7.0	4.9	7.0	8.4	8.5
8	15.0	6.7	14.6	8.4	14.8
9	13.0	3.8	13.0	8.4	21.0

【0080】表6記載の量の(6) ($\bar{M}_n=8.4$)
およびN, N-ジメチルエチルアミンをテトラヒドロフ
ラン中混合し、12時間還流させた。過剰のN, N-ジ
メチルエチルアミンと溶媒を溜去後、12時間真空乾燥
したところ、表6記載の量の片末端にアンモニウム塩を
有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサン
ブロック共重合体(7)を淡黄色粘性固体として得た。な
お、その構造は $^1\text{H-NMR}$ およびIRスペクトルによ
り確認した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから得られたポリ
オルガノシロキサンの平均重合度は表6記載のとおりで*

*あった。

【0081】 $^1\text{H-NMR}$, δ , (CDCl_3 , ppm); 0.05((6n+6)
H, s, Si-CH_3), 0.50(4H, m, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$), 1.4
2(7H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si-}$ と NCH_2CH_3), 3.63((4m+15)
H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ と $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)
IR, ν , (neat, cm^{-1}); 2980, 2920, 1730, 1460, 142
0, 1360, 1250, 1100~1000, 880

【0082】

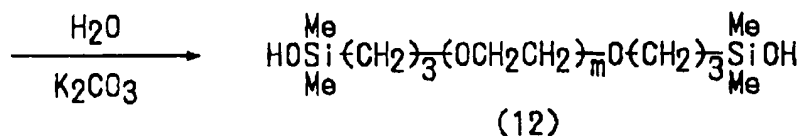
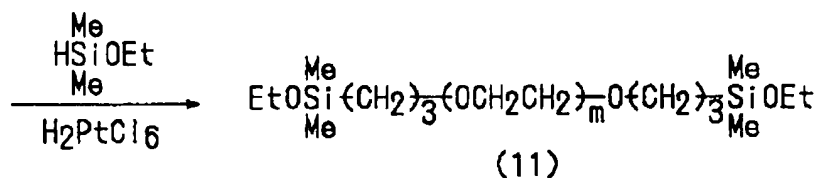
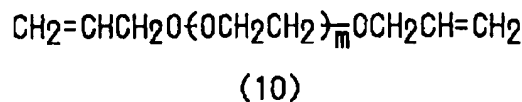
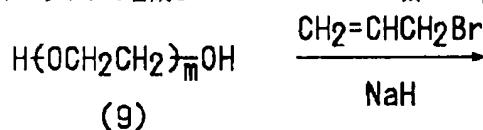
【表6】

表6

実施例 番号	(6)の量 (g)	N, N-ジメチルエ チルアミンの量(g)	(7)の収量 (g)	平均重合度 \bar{M}_n	平均重合度 \bar{M}_w
7	6.8	3.1	7.0	8.4	8.5
8	14.6	4.6	13.4	8.4	14.8
9	13.0	2.6	13.0	8.4	21.0

【0083】実施例10 ヒドロキシシリル基を末端に
有するポリオキシエチレンの合成3 ※ 【0084】

※ 【化22】



【0085】アルゴン雰囲気下、油性の水素化ナトリウム 50 μL , 8 g (120 mmol) をヘキサンで洗浄後、予

25

め脱水した市販の両末端に水酸基を有するポリオキシエチレン(9)(平均分子量400、平均重合度9.0)20.0g(130mmol)を含むテトラヒドロフラン溶液200mlを加えた。6時間還流した後、14.6gのアリルブロミド(120mmol)を加え、さらに12時間還流した。溶媒を溜去後、300mlのエーテルを加えた。析出塩をろ別後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒溜去後、80℃で24時間減圧乾燥して両末端にアリル基を有するポリオキシエチレン(10)を淡黄色液体として19.8g得た。(収率9.2%)その構造は¹H-NMRおよびIRスペクトルにより確認した。¹H-NMRスペクトルから得られたポリオキシエチレンの平均重合度はバー \bar{m} は9.0であった。

【0086】¹H-NMR, δ , (CDCl₃, ppm); 3.50(4H, m, (C''H''₂C''H''₂O)_n), 4.03(4H, m, -C''H''₂CH=CH₂), 5.27(4H, m, -CH₂CH=C''H''₂), 5.90(2H, m, -CH₂C''H''=CH₂) IR, ν , (neat, cm⁻¹); 2880, 1720, 1460, 1360, 1110, 940, 840

【0087】15.0g(37.5mmol)の(10)を200mlのテトラヒドロフラン溶液に、ジメチルエトキシシラン15.5ml(112mmol)と塩化白金酸0.3mlを加え、アルゴン雰囲気下、12時間還流させた。溶媒および過剰のジメチルエトキシシランを溜去後のジメチルエトキシ基を両末端に有するポリ

26

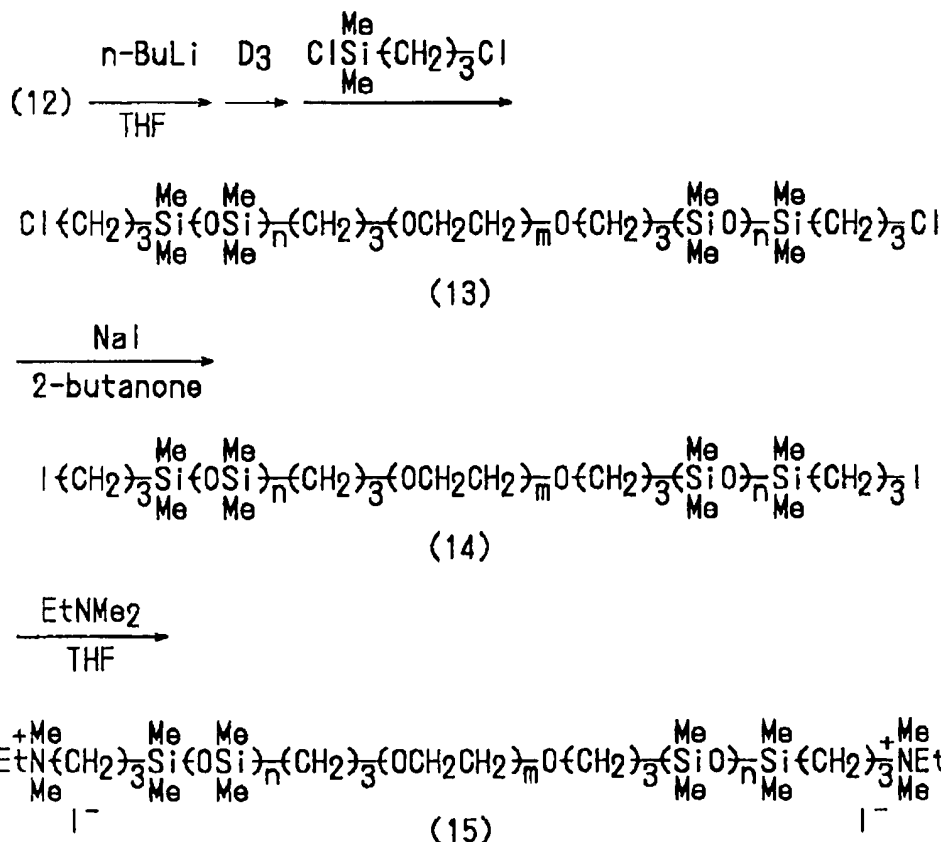
オキシエチレン(11)の平均重合度は9.1であった。このジメチルエトキシ基を両末端に有するポリオキシエチレン10gに100mlの水を加えて溶解させ、0℃で攪拌下、3.9g(28.2mmol)の炭酸カリウムの25ml水溶液をゆっくり滴下した。室温下で12時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒溜去後、80℃で24時間減圧乾燥して両末端にヒドキシシリル基を有するポリオキシエチレン(12)を淡黄色液体として7.8g得た。(収率83.5%)その構造は¹H-NMRおよびIRスペクトルにより確認した。¹H-NMRスペクトルから得られたポリオキシエチレンの平均重合度はバー \bar{m} は9.3であった。

【0088】¹H-NMR, δ , (CDCl₃, ppm); 0.05(12H, s, Si-C''H''₃), 0.50(4H, m, -C''H''₂Si(CH₃)₂OH), 1.50(4H, m, -CH₂C''H''₂CH₂Si-), 3.39(4H, t, C''H''₂O(CH₂CH₂O)_nC''H''₂-), 3.60(4H, m, (C''H''₂C''H''₂O)_n) IR, ν , (neat, cm⁻¹); 3480(SiOH), 2880, 1460, 1350, 1300, 1250, 1100, 940, 880, 840, 680

実施例11 四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体の合成8

【0089】

【化23】



27

【0090】アルゴン雰囲気下、実施例10で合成したヒドロキシシリル基を両末端に有するポリオキシエチレン(12) (バー n =9.3) 5.0g (7.6mmol) のテトラヒドロフラン50ml溶液に1.6Mの n -ブチルリチウムヘキサン溶液9.5ml (15.2mmol) を0℃で加え、1時間攪拌した。さらに、D₃ 10.1g (45.5mmol) のテトラヒドロフラン50ml溶液を加え、室温下、12時間攪拌した。さらに、3-クロロプロピルジメチルクロシラン3.7ml (22.8mmol) を加え1時間攪拌した。溶媒溜去後、水を加えエーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒溜去し、12時間真空乾燥したところ、両末端にクロロプロピル基を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体(13) 14.7gを淡黄色液体として得た。(収率75.5%) その構造は¹H-NMRスペクトルにより確認した。¹H-NMRスペクトルから得られたポリオルガノシロキサンの平均重合度バー n は11.9であった。

【0091】¹H-NMR, δ , (CDCl₃, ppm); 0.05(2(6 n +6) H, s, Si-C''H''₃), 0.58(8H, m, -Si(CH₃)₂C''H''₂-), 1.58(8H, m, -CH₂C''H''₂CH₂Si-), 3.25(4H, t, -C''H''₂Cl), 3.40(4H, t, C''H''₂O(CH₂CH₂O) _{n} C''H''₂-), 3.60(4mH, m, (C''H''₂C''H''₂O) _{n})

【0092】先に合成した(13) 10.0g (3.9mmol) およびヨウ化ナトリウム11.8g (78.7mmol) を100mlの2-ブタノンに加え、48時間還流させた。溶媒溜去後、水を加えエーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒溜去し、12時間真空乾燥したところ、両末端にヨードプロピル基を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体(14) 10.3gを淡黄色粘性固体として得た。(収率93.6%) その構造は¹H-NMRスペクトルにより確認した。¹H-NMRスペクトルから得られたポリオルガノシロキサンの平均重合度バー n は11.0であった。

【0093】¹H-NMR, δ (CDCl₃, ppm); 0.05(2(6 n +6) H, s, Si-C''H''₃), 0.58(8H, m, -Si(CH₃)₂C''H''₂-), 1.58(8H, m, -CH₂C''H''₂CH₂Si-), 3.11(4H, t, C''H''₂I), 3.32(4H, t, C''H''₂O(CH₂CH₂O) _{n} C''H''₂-), 3.58(4mH, m, (C''H''₂C''H''₂O) _{n})

【0094】先に合成した(14) 5.0g (1.8mmol) のテトラヒドロフラン70ml溶液に2.56gのN,N-ジメチルエチルアミン(35mmol)を加え、12時間還流させた。過剰のN,N-ジメチルエ

28

チルアミンと溶媒を溜去後、12時間真空乾燥したところ、両末端にアンモニウム塩を有するポリオキシエチレン/ポリジメチルシロキサンプロック共重合体(15) 4.91gを淡黄色粘性固体として得た。(収率96.9%) その構造は¹H-NMRおよびIRスペクトルにより確認した。¹H-NMRスペクトルから得られたポリオルガノシロキサンの平均重合度バー n は10.8であった。

【0095】¹H-NMR, δ (CDCl₃, ppm); 0.05(2(6 n +6) H, s, Si-C''H''₃), 0.55(8H, m, -Si(CH₃)₂C''H''₂-), 1.58(14H, m, -CH₂C''H''₂CH₂Si-とNCH₂C''H''₃), 3.30(20H, m, -C''H''₂N(C''H''₃)₂C''H''₂-), 3.61((4 m +4)H, m, C''H''₂O(C''H''₂C''H''₂O) _{n} C''H''₂-) IR, ν , (neat, cm⁻¹); 2980, 2900, 1740, 1460, 1420, 1360, 1260, 1100, 1030, 880, 710

【0096】実施例12、13 ジクロフェナックナトリウムの皮膚透過実験(1)

ウォータージャケット付き2-チャンバー拡散セル(有効断面積0.95cm²)にウサギ腹部剥離皮膚をはさみ、ドナー部に抗炎症剤ジクロフェナックナトリウム20mg、実施例2及び3で得られた末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体(経皮吸収促進剤)(5wt.%)を含む、エチルアルコール50%水溶液を2ml入れ、レセプター部にpH=7.4に調整したリン酸緩衝液を2ml入れた。ウォータージャケット内に37℃の恒温水を循環させ、温度を一定に保った。両チャンバーを攪拌下6時間後および12時間後にレセプター部よりサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーにより透過したジクロフェナックナトリウムの定量を行った。経皮吸収促進剤として実施例2及び3で得られた末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体をそれぞれ用い、得られた透過測定結果を表1に示す。また、これらのブロック共重合体を加えない場合を表7中比較例1として示す。表1から判るように、これらの末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体は、このような水溶性薬物に対して優れた経皮吸収促進効果を示すことが明らかとなった。さらに、測定後のウサギ腹部剥離皮膚のドナー部側表面を観察したところいずれも変色などは見られず、測定前の状態からまったく変化していないことを確認した。

【0097】

【表7】

表7. ウサギ皮膚を用いたジクロフェナックナトリウムの透過測定結果(1)
促進剤濃度5%(実験数=3)*

実施例 番号	経皮吸収促進剤として 用いた共重合体	6時間後の累積 透過量(mg)	12時間後の累積 透過量(mg)
-----------	-----------------------	--------------------	---------------------

29			30
12	実施例2	0.143±0.009	1.444±0.109
13	実施例3	0.087±0.015	0.760±0.103
比較例1	なし	0.010±0.003	0.042±0.009

*透過は3羽のウサギの皮膚についての実験における平均値である。

【0098】実施例14、15 ジクロフェナックナトリウムの皮膚透過実験(2)
 ウォータージャケット付き2-チャンバー拡散セル(有効断面積0.95cm²)にウサギ腹部剥離皮膚をはさみ、ドナー部に抗炎症剤ジクロフェナックナトリウム20mg、実施例2及び3で得られた末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンブロック共重合体(経皮吸収促進剤)(2wt.%)を含む、エチルアルコール50%水溶液を2ml入れ、レセプター部にpH=7.4に調整したリン酸緩衝液を2ml入れた。ウォータージャケット内に37℃の恒温水を循環させ、温度を一定に保った。両チャンバーを攪拌下6時間後および12時間後にレセプター部よりサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーにより透過したジクロフェナックナトリウムの定量を行った。経皮吸収促進剤*20

*として実施例2及び3で得られた末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンブロック共重合体をそれぞれ用い、得られた透過測定結果を表8に示す。また、これらのブロック共重合体を加えない場合を表8中比較例1として示す。表8から判るように、これらの末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンブロック共重合体は、このような水溶性薬物に対して優れた経皮吸収促進効果を示すことが明らかとなった。さらに、測定後のウサギ腹部剥離皮膚のドナー部側表面を観察したところいずれも変色などは見られず、測定前の状態からまったく変化していないことを確認した。

【0099】

【表8】

表8. ウサギ皮膚を用いたジクロフェナックナトリウムの透過測定結果(2)
 促進剤濃度2%(実験数=3)*

実施例 番号	経皮吸収促進剤として 用いた共重合体	6時間後の累積 透過量(mg)	12時間後の累積 透過量(mg)
14	実施例2	0.183±0.027	1.615±0.135
15	実施例3	0.057±0.008	0.493±0.068
比較例1	なし	0.010±0.003	0.042±0.009

*透過は3羽のウサギの皮膚についての実験における平均値である。

【0100】実施例16~22 アンチピリンの皮膚透過実験
 ウォータージャケット付き2-チャンバー拡散セル(有効断面積0.95cm²)にウサギ腹部剥離皮膚をはさみ、ドナー部に抗炎症剤アンチピリン20mg、実施例2~5、8、9及び11で得られた末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンブロック共重合体(経皮吸収促進剤)(2wt.%)を含む、エチルアルコール50%水溶液を2ml入れ、レセプター部にpH=7.4に調整したリン酸緩衝液を2ml入れた。ウォータージャケット内に37℃の恒温水を循環させ、温度を一定に保った。両チャンバーを攪拌下6時間後および12時間後にレセプター部よりサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーにより透過したアンチピリンの定量を行った。経皮吸収促進剤として実施例2

~5、8、9及び11で得られた末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンブロック共重合体をそれぞれ用い、得られた透過測定結果を表9に示す。また、これらのブロック共重合体を加えない場合を表9中比較例2として示す。表9から判るように、これらの末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンブロック共重合体は、このような水溶性薬物に対して優れた経皮吸収促進効果を示すことが明らかとなった。さらに、測定後のウサギ腹部剥離皮膚のドナー部側表面を観察したところいずれも変色などは見られず、測定前の状態からまったく変化していないことを確認した。

【0101】

【表9】

表9. ウサギ皮膚を用いたアンチピリンの透過測定結果(実験数=3)*

実施例 番号	経皮吸収促進剤として 用いた共重合体	6時間後の累積 透過量(mg)	12時間後の累積 透過量(mg)
-----------	-----------------------	--------------------	---------------------

31

32

16	実施例2	0.153±0.004	0.638±0.090
17	実施例3	0.243±0.084	0.932±0.308
18	実施例4	0.353±0.052	1.239±0.196
19	実施例5	0.312±0.071	1.186±0.218
20	実施例8	0.548±0.092	2.341±0.085
21	実施例9	0.425±0.015	2.171±0.259
22	実施例11	0.558±0.069	2.229±0.112
比較例2	なし	0.069±0.0013	0.269±0.041

*透過は3羽のウサギの皮膚についての実験における平均値である。

【0102】実施例23～28 インドメタシンの皮膚透過実験

ウォータージャケット付き2チャンバー拡散セル(有効断面積0.95cm²)にウサギ腹部剥離皮膚をはさみ、ドナー部に抗炎症剤インドメタシン20mg、実施例2～4及び7～9で得られた末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体(経皮吸収促進剤)(2wt.%)を含む、エチルアルコール50%水溶液を2ml入れ、レセプター部にpH=7.4に調整したリン酸緩衝液を2ml入れた。ウォータージャケット内に37℃の恒温水を循環させ、温度を一定に保った。両チャンバーを攪拌下6時間後および12時間後にレセプター部よりサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーにより透過したインドメタシンの定量を行った。経皮吸収促進剤として実施例2～4

及び7～9で得られた末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体をそれぞれ用い、得られた透過測定結果を表10に示す。また、これらのブロック共重合体を加えない場合を表10中比較例3として示す。表10から判るように、これらの末端に四級塩を有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体は、このような脂溶性薬物に対しても優れた経皮吸収促進効果を示すことが明らかとなった。さらに、測定後のウサギ腹部剥離皮膚のドナー部側表面を観察したところいずれも変色などは見られず、測定前の状態からまったく変化していないことを確認した。

【0103】

【表10】

表10. ウサギ皮膚を用いたインドメタシンの透過測定結果(実験数=3)*

実施例番号	経皮吸収促進剤として用いた共重合体	6時間後の累積透過量(mg)	12時間後の累積透過量(mg)
23	実施例2	0.014±0.003	0.060±0.001
24	実施例3	0.021±0.004	0.083±0.009
25	実施例4	0.016±0.003	0.060±0.005
26	実施例7	0.029±0.005	0.104±0.016
27	実施例8	0.029±0.005	0.116±0.020
28	実施例9	0.028±0.007	0.127±0.019
比較例3	なし	0.012±0.001	0.031±0.003

*透過は3羽のウサギの皮膚についての実験における平均値である。

【手続補正書】

【提出日】平成6年7月7日

【化1】

【手続補正1】

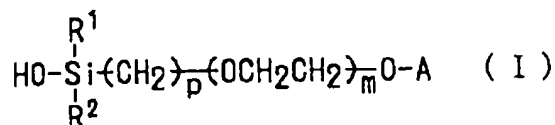
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項1】 下記一般式(1)



(式中、 R^1 および R^2 は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基であり、Aはアルキル基または $-(CH_2)_p-SiR^1R^2OH$ で表わされる基、pは2～6の整数、重合度mの平均値は3～100の実数である。)で表されるヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレン化合物。

【手続補正2】

*【補正対象書類名】明細書

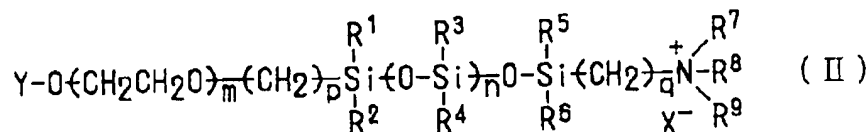
【補正対象項目名】請求項2

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項2】 下記一般式(II)

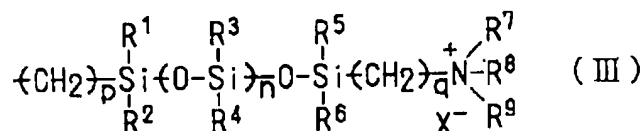
【化2】



(式中、 $R^1 \sim R^6$ は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基であり、 $R^7 \sim R^9$ は同一もしくは異なってもよくアルキル基、置換アルキル基、またはフェニル基であるかあるいは $R^7 \sim R^9$ の2個もしくは3個が結合している窒素原子と一体となって※

※含窒素複素環を形成していてもよい。 X^- は四級塩における対アニオン、Yはアルキル基または下記一般式(I I)

【化3】



で表わされる四級塩を末端に有するオルガノシロキサン鎖であり、pは2～6の整数、qは1～6の整数、重合度mおよびnの平均値は3～100の実数である。ただし、 R^3 および R^4 は繰り返し単位ごとに同一または任意に異なってもよい。)で表される四級塩を末端に有するポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体。

【手続補正3】

★【補正対象書類名】明細書

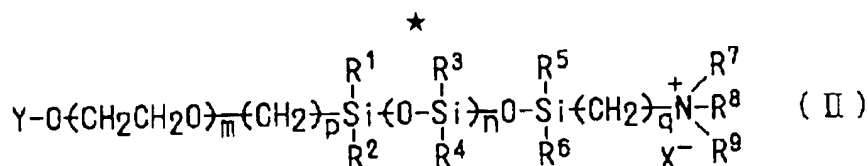
【補正対象項目名】請求項3

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項3】 下記一般式(II I)

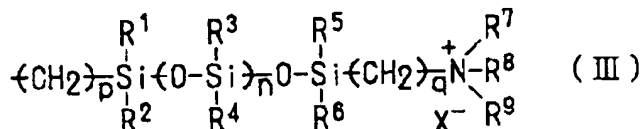
【化4】



(式中、 $R^1 \sim R^6$ は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基であり、 $R^7 \sim R^9$ は同一もしくは異なってもよくアルキル基、置換アルキル基、またはフェニル基であるかあるいは $R^7 \sim R^9$ の2個もしくは3個が結合している窒素原子と一体となって☆

☆含窒素複素環を形成していてもよい。 X^- は四級塩における対アニオン、Yはアルキル基または下記一般式(I I I)

【化5】



で表わされる四級塩を末端に有するオルガノシロキサン鎖であり、pは2～6の整数、qは1～6の整数、重合度mおよびnの平均値は3～100の実数である。ただし、 R^3 および R^4 は繰り返し単位ごとに同一または任意に異なってもよい。)で表される四級塩を末端に有する

ポリオキシエチレン/ポリオルガノシロキサンプロック共重合体よりなる薬物の経皮吸収促進剤。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】（式中、 R^1 および R^2 は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基、 A はアルキル基または $-(CH_2)_p-SiR^1R^2OH$ で表わされる基であり、 p は2～6の整数、重合度 m の平均値は3～100の実数である。）で表されるヒドロキシシリル基を末端に有するポリオキシエチレン化合物、該化合物から誘導される下記一般式（I I）

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0010】（式中、 $R^1 \sim R^6$ は同一もしくは異なってもよく炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基であり、 $R^7 \sim R^9$ は同一もしくは異なってもよくアルキル基、置換アルキル基、またはフェニル基であるかあるいは $R^7 \sim R^9$ の2個もしくは3個が結合している窒素原子と一体となって含窒素複素環を形成していてもよい。 X^- は四級塩における対アニオン、 Y はアルキル基または下記一般式（I I I）

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正内容】

【0012】で表わされる四級塩を末端に有するオルガノシロキサン鎖であり、 p は2～6の整数、 q は1～6の整数、重合度 m および n の平均値は3～100の実数である。ただし、 R^3 および R^4 は繰り返し単位ごとに同一または任意に異なってもよい。）で表される四級塩を末端に有するポリオキシエチレン／ポリオルガノシロキサンプロック共重合体、および該共重合体よりなる薬物の経皮吸収促進剤に関するものである。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正内容】

【0013】前記一般式（I）～（I I I）中 $R^1 \sim R^6$ で表わされる置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、 t -ブチル基等のアルキル基またはフェニル基を例示することができる。ただし、本発明の前記一般式（I I）で表わされる末端に四級塩を有するブロック共重合体を経皮吸収促進剤として用いる場合には、上記置換基がメチル基であるものが合成のし易さおよびポリシロキサン鎖の特性を生かす上で好ましい。また、前記一般式（I I）および（I I I）中 X^- で表わされる四

級塩における対アニオンとしては、ブレンステッド酸の共役塩基、すなわち F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 等のハロゲンイオン、水酸イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、亜硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン等の鉱酸の共役塩基、カルボン酸イオン、スルホン酸イオン、ホスホン酸イオン等の有機酸の共役塩基等を例示することができる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正内容】

【0037】（式中、 $R^7 \sim R^9$ は同一もしくは異なってもよくアルキル基、置換アルキル基、またはフェニル基であるか、あるいは $R^7 \sim R^9$ の2個もしくは3個が結合している窒素原子と一体となって含窒素複素環を形成していてもよい。）で表わされる化合物とを混合し四級化反応を行なうことにより、前記一般式（I I）で表わされる四級塩を片末端に有するポリオキシエチレン／ポリオルガノシロキサンプロック共重合体のうち X^- がハロゲンイオンであるものを製造できる。また、 X^- がハロゲンイオン以外のものについては、こうして得られた前記一般式（I I）で表わされる共重合体の対アニオンであるハロゲンイオンを対応する鉱酸または有機酸等の共役塩基とイオン交換させることにより容易に得られる。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正内容】

【0040】反応停止剤として用いる前記一般式（X）で表されるクロロシラン化合物としては、クロロメチルジメチルクロロシラン、ブロモメチルジメチルクロロシラン、ヨードメチルジメチルクロロシラン、2-クロロエチルジメチルクロロシラン、3-クロロプロピルジメチルクロロシラン、3-ブロモプロピルジメチルクロロシラン、3-ヨードプロピルジメチルクロロシラン、4-クロロブチルジメチルクロロシラン、5-クロロペンチルジメチルクロロシラン、6-クロロヘキシルジメチルクロロシラン、3-クロロプロピルジエチルクロロシラン、3-ブロモプロピルジプロピルクロロシラン、3-クロロプロピルジブチルクロロシラン、3-クロロプロピルジヘキシルクロロシラン、3-クロロプロピルジメチルエチルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルプロピルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルイソプロピルクロロシラン、3-クロロプロピルメチル t -ブチルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルブチルクロロシラン、3-クロロプロピルメチルフェニルクロロシラン、3-クロロプロピルジフェニルクロロシラン等を例示することができる。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正内容】

【0044】以上述べた製造方法により得られる本発明の前記一般式(ⅠⅠ)で表わされる四級塩を末端に有するポリオキシエチレン／ポリオルガノシロキサンプロック共重合体は薬物の経皮吸収促進剤として使用しうる。また、この共重合体は極性基として四級塩を、その他の親水性基としてポリオキシエチレン鎖を、また疎水性基としてポリオルガノシロキサン鎖を併せ持つ化合物であるので界面活性剤としての性質を有している。したがって、本発明の薬物の経皮吸収促進剤としての用途の他にも、洗剤、殺菌剤、防腐剤、化粧品等への応用も可能である。また、これを薬物の経皮吸収促進剤として用いる場合、その平均重合度が促進効果に大きく影響し、高い促進効果を発現させるためには用いる薬物によっても異なるが、前記一般式(ⅠⅠ)中mおよびnで表わされる重合度の平均値が3～100の範囲であり、さらには5～50の範囲にあることが好ましい。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正内容】

【0046】本発明において用いられる薬物は、人間用あるいは動物用いずれの薬物であってもよく、例えば消炎鎮痛剤としては、アセトアミノフェノン、アスピリン、サリチル酸メチル、サリチル酸コリン、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンファー、メフェナム酸、フルフェナム酸、アンチピリン、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ブラノプロフェン、フェノプロフェン、フェンプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、フェンチアザック、トルメチン、スプロフェン、ベンザダック、ブフェキサマック、ピロキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェゾン、ベントゾジン、メピリゾールなど；ステロイド系消炎剤としては、ヒドロコチゾン、プレドニゾン、デキサメサゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、フルドロコチゾンアセテートなど；抗ヒスタミン剤ないし抗アレルギー剤としてはクロルフェニラミン、グリチルリチン酸、ジフェンヒドラミン、ベリ阿克チンなど；局所麻酔剤としてはベンゾカイン、プロカイン、ジブカイン、リドカインなど；抗菌剤等としては、クロルテトラサイクリンなどのテトラサイクリン類、アンピシリンなどのペニシリン類、セファロチンなどのセファロスポリン類、カナマイシンなどのアミノグ

リコシド類、エリスロマイシンなどのマクロライド類、クロラムフェニコール、ヨード化合物、ニトロフラントイン、ナスタチン、アンホテリシン、フラジオマイシン、スルホンアミド類、ピロールニトリン、クロトリマゾール、ニトロフラゾンなど；抗高血圧剤としてはクロニジン、 α -メチルドーパ、レセルピン、シロシゴピン、レシナミン、シンナリジン、ヒドラジン、ブラゾシンなど；降圧利尿剤としてはテオフィリン、トリクロロメチアジド、フロセミド、トリパミド、メチクロチアジド、ベンフルジド、ハイドロサイアザイド、スピロラクトン、メトラゾンなど；強心剤としてはジギタリス、ユビデカレノン、ドパミンなど；冠血管拡張剤としてはニトログリセリン、イソソルビトールジナイトレート、エリスリトールテトラナイトレート、ペンタエリスリトールテトラナイトレート、ジピリダモール、ジラゼブ、トラビジル、トリメタジジンなど；血管収縮剤としてはジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴトキシンなど； β -ブロッカーないし抗不整脈治療剤としてはピンドール、塩酸プロプラノロールなど；カルシウム拮抗剤としてはジルチアゼム、ニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミル、ベンシクラン、ジラゼブなど；抗てんかん剤としてはニトラゼパム、メプロバメート、フェニトインなど；抗めまい剤としてはイソブレナリン、ベタヒスチン、スコボラミンなど；精神安定剤としてはジアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパム、フルフェナジンなど；催眠鎮静剤としてはフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタールなど；筋弛緩剤としてはトリペリゾン、バクロフェン、タントロレンナトリウム、シクロベンザピリンなど；自律神経用剤としてはアトロピン、レボドパなど；呼吸器官用剤としてはコデイン、エフェドリン、イソプロテレノール、デキストロメトルファン、オレシブレナリン、イブラトロピウムブロミド、クロモグリク酸など；ホルモン剤ないし抗ホルモン剤としてはコルチコトリピン、オキシトシン、バソプレシン、テストステロン、プロゲステロン、エストラジオール、唾液腺ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎ホルモン、カリクレイン、インシュリン、オキセンドロンなど；ビタミン剤としてはビタミンA、B、C、D、E、Kおよびそれらの誘導体、カルシフェロール類、メコバラミンなど；抗腫瘍剤としては5-フルオロウラシルおよびその誘導体、アドリアマイシン、クレスチン、ビシバニール、アンシタピン、シタラビンなど；酵素類としてはウロキナーゼなど；漢方薬ないし生薬エキスとしては、甘草、アロエ、紫根など；抗潰瘍剤としてはアラントイン、アルジオキサ、アルクロキサなど；その他プロスタグランジン類、糖尿病治療剤などを挙げることができる。これらの薬物は必要に応じ、二種以上を併用することもできる。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0047

【補正方法】 変更

【補正内容】

【0047】本発明の経皮吸収促進剤を含有する薬物の製剤は、人体の各部位の皮膚、粘膜（口腔、鼻腔、直腸、膈）に目的に応じて必要量を塗布あるいは貼布等して適用する事ができる。例えば、外傷、皮膚潰瘍、筋肉痛、関節炎等に対する局所的治療のためであれば、直接患部ないしその付近に、また体内の器官等に対する全身的治疗のためであれば、薬物吸収されやすい部位（例：角質の発達していない部位）に適用するのが好ましい。なお、化粧用として使用する場合は、上記製剤をそのまま*

*まあるいは上記薬物から選択したものないし公知の化粧成分を配合したものを、皮膚の洗浄、パック、日焼けや肌荒れの対策、モイスチャーライジングなどの目的で使用する事ができる。

【手続補正13】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0065

【補正方法】 変更

【補正内容】

【0065】

【表3】

表 3

実施例 番号	(6)の量 (g)	N,N-ジメチル アミンの量(ml)	(7)の収量 (g)	平均重合度 \bar{M}_n	平均重合度 \bar{M}_w
2	5.0	2.1	5.4	16.9	9.2
3	1.3	0.4	1.3	16.9	16.8
4	14.0	2.5	14.8	16.9	21.5

【手続補正14】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0082

【補正方法】 変更

※【補正内容】

【0082】

【表6】

※

表 6

実施例 番号	(6)の量 (g)	N,N-ジメチル アミンの量(g)	(7)の収量 (ml)	平均重合度 \bar{M}_n	平均重合度 \bar{M}_w
7	6.8	3.1	7.0	8.4	8.5
8	14.6	4.6	13.4	8.4	14.8
9	13.0	2.6	13.0	8.4	21.0

【手続補正15】

【補正対象書類名】 明細書

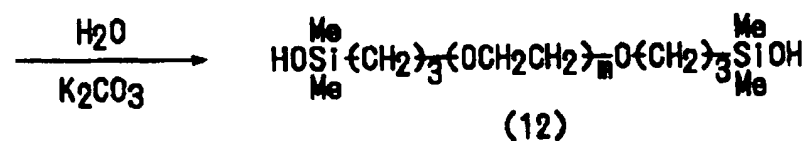
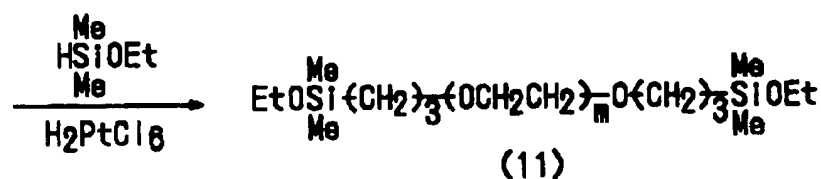
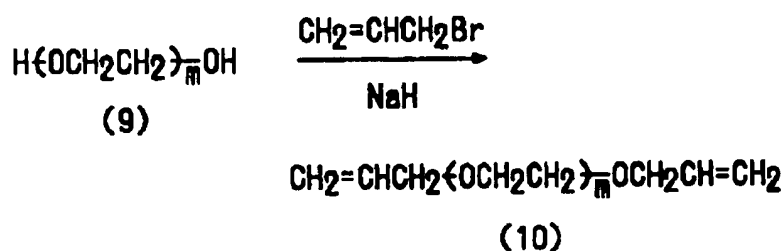
【補正対象項目名】 0084

【補正方法】 変更

【補正内容】

【0084】

【化22】



【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正内容】

【0088】¹H-NMR, δ, (CDCl₃, ppm); 0.05(12H, s, Si-C''H''₃), 0.50(4H, m, -C''H''₂Si(CH₃)₂OH), 1.50(4H,

m, -CH₂C''H''₂CH₂Si-), 3.39(4H, t, C''H''₂O(CH₂CH₂O)_nC''H''₂-), 3.60(4mH, m, (C''H''₂C''H''₂O)_n)

IR, ν, (neat, cm⁻¹); 3480(SiOH), 2880, 1460, 1350, 1300, 1250, 1100, 940, 880, 840, 680

実施例 11 四級塩を末端に有するポリオキシエチレン／ポリジメチルシロキサンプロック共重合体の合成 8